



Kongeriget Danmark

Patent application No.: PA 2001 00068

Date of filing: 16 Jan 2001

Applicant: Hans Brinch Lyster
(Name and address) Bodenhoffs Plads 17, 4.th.
DK-1430 Copenhagen V.
Denmark

Title: Medikament til brug ved revision af sår i humant eller animalsk væv.

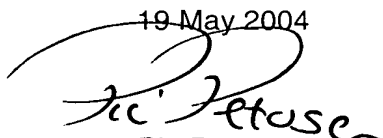
IPC: A 61 K 31/275; A 61 K 47/16; A 61 P 17/02

This is to certify that the attached documents are exact copies of the above mentioned patent application as originally filed.



Patent- og Varemærkestyrelsen
Økonomi- og Erhvervsministeriet

19 May 2004


Pia Petersen



HOLME PATENT A/S

Patenter - Varemærker - Mønstre

European Patent Attorneys
European Trade Mark Attorneys
Member of FICPI and EPI
Member of DDPAF

Hans Brinch Lyster
Bodenhoffs Plads 17, 4.th
1430 København V

Modtaget

16 JAN. 2001

PVS

Deres ref.:
Vores ref.: 1.0101.004

Dato.: 16. januar 2001

Medikament til brug ved revision af sår i humant eller animalsk væv

Vesterbrogade 20
DK - 1620 København V
Danmark

TF: + 45 33 24 21 21
Fax: + 45 33 24 91 21
Giro: 1 22 29 29

www.HolmePatent.dk
E-mail: holme@HolmePatent.dk
SE No.: 14 24 93 38

1

Opfindelsen angår anvendelsen af mindst én cyanoacrylat med den generelle monomerformel I:



til fremstilling af et medikament til brug ved revision af sår i humant eller animalsk væv.

10

Et sår defineres af fagmanden, som en åben læsion af ydre og indre overflade af en organisme, f.eks. en læsion af huden på et menneske. Mere end 30.000 danskere lider til stadighed af akutte eller kroniske sår, og sårbehandling anslås at koste det danske sundhedsvæsen mellem 1 og 2 milliarder kroner årligt.

15

Sårtyper hos mennesker kan klassificeres som sår med vævstab på kroppens overflade, og inddeles overordnet i akutte sår og kroniske sår. De akutte sår heler normalt og ofte uden komplikationer, hvor de kronisk sår, som er forårsaget af en underliggende sygdom, har en meget langsomt sårheling, som ofte går helt i stå. Især store akutte og kroniske sår er meget vanskelige at holde rene, og sådanne sår kan nemt blive inficeret med mikroorganismer, såsom bakterier, svampe og vira, som formerer sig og invaderer enten den dybere del af såret, sårrandene og eventuelt sårets omgivelser, hvilket hæmmer sårhelingen og nødvendiggør revision af såret.

20

25

De akutte sår, vulnus, fremkommer efter ydre traume og omfatter kirurgiske sår og infektionsbetingede sår, f.eks. efter operation, traumatiske sår, såsom stiksår, hudafskrabninger, brandsår, ætsninger og forfrysninger.

30

De kroniske sår, ulcus, fremkaldes af en sygdomsproces og omfatter f.eks. tryksår, liggesår, venøst eller arterielt

35

2

betingede sår eller blandingsår af disse, sår forårsaget af diabetes mellitus, inficerede sår eller fistler.

5 Et sår inddeles yderligere i typerne sorte, gule og røde sår, og det er denne inddeling, der anvendes i relation til fastlæggelse af lokalbehandlingen.

10 Det sorte sår er det alvorligste og kendes på sine sorte nekroser, der findes i og/eller dækker såret. Disse medfører en forsinket sårheling gennem hæmning af epitheliseringen, indvækst af fibroblaster til bindevævshelingen og en øget kollagenolyse. Endelig kan der under en nekrose komme øget bakterievækst med infektion til følge. Ved især sår relateret til karforandringer ses sorte nekroser ved arterielle og
15 diabetiske sår. Behandlingen er oftest fjernelse af nekrosen ved kirurgisk sårrevision. Da det er en smertefuld process af fjerne et sår, vælger lægen i mange tilfælde at udsætte revisionen, til nekrosen af sig selv begynder at løsne sig i kanterne, eller at afvente spontan afstødning. Alternativt må
20 sårrevisionen ofte foregå under anvendelse af en form for anæstesi.

25 Det gule sår består af forandret fedtvæv, bindevævsrester og fibrinudfældninger. Denne type sår, som ses hyppigst i arteriosklerotiske og diabetiske sår, men sjældent i venøse sår, har generelt mindre betydning for sårhelingen end det sorte sår. Behandlingen kan bestå af sårrensning, evt. udvidet med en sårrevision, når der støder infektioner til.

30 Det røde sår består primært af granulationsvæv, hvis udseende har givet såret navn. Sorte og gule sår vil efter korrekt behandling nå denne fase, hvor såret som oftest hurtigt heler, og sårrevisionen tilstræber at fremme dannelsen af det røde sår.

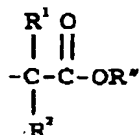
35

3

Revision af et sår omfatter fjernelse, oftest kirurgisk, af sårskorpen og usundt tilstødende væv, såsom nekrotisk væv. Sårrevisionen suppleres ofte med en profylaktisk og/eller terapeutisk behandling, såsom med et antibiotika eller et
 5 antifungalt middel.

Formålet med opfindelsen er at anvise et medikament af den indledningsvis nævnte art, ved hjælp af hvilket der hurtigere, nemmere og billigere og uden smertefulde gener for en patient
 10 kan foretages revision af dennes sår.

Det nye og særegne hvormed dette opnås ifølge den foreliggende opfindelse består i, at der til at fremstille medikamentet anvendes en cyanoacrylat med den generelle monomerformel I,
 15 hvori R foretrukket er valgt fra gruppen af
 alkyler eller alkenyler med 1 til 10 carbonatomer,
 cykloalkyler med 5 til 10 carbonatomer,
 phenyl,
 2-etoxyethyl,
 20 3-metoxybutyl,
 arener eller alkylsubstituerede arener
 eller en substituent
 med formlen II:



25 hvori
 R¹ og R² er valgt uafhængig af hinanden fra gruppen
 bestående af hydrogen, methyl, ethyl, propyl eller butyl,
 og
 R'' er valgt fra gruppen bestående af alkyler eller
 30 alkenyler med 1 til 10 carbonatomer, cykloalkyler med 3
 til 10 carbonatomer,

eller R' er valgt fra gruppen bestående af phenyl, benzyl, methylbenzyl, phenylethyl eller halogensubstituerede eller alkylsubstituerede forbindelser af disse.

- 5 Sådanne cyanoacrylatforbindelser og sammensætninger indeholdende forskellige af de nævnte cyanoacrylatforbindelser har ikke tidligere indgået i medikamenter til revision af akutte eller kroniske sår. De kroniske sår er især behandlingskrævende, når sårene optræder som sorte nekrotiske sår. Ofte udvikler akutte
- 10 sår sig til kroniske sår, hvilket nødvendiggør sårrevision. Ved f.eks. brandsår opnås den yderligere fordel, at pålægning af en cyanoacrylatpolymerhinde medvirke til at hindre de ofte store væsketab.
- 15 Den flydende cyanoacrylatforbindelse har den fordel, at den, når den fordeles over en sårskorpe, kan trænge ind i og fordele sig i sårskorpens kaviteter. Ved kontakt med fugt starter polymeriseringen af cyanoacrylatmonomererne, som efterhånden skaber et polymernetværk og en hinde, der effektivt og solidt
- 20 binder sig fast til sårskorpen.

Ved hjælp af en cyanoacrylatpolymerhinden, som vil være dannet efter fuld polymerisering, som for de fleste cyanoacrylatforbindelser og kombinationer af cyanoacrylatforbindelser vil

25 være løbet fuldstændig til ende efter allerede 1 minut, kan endog en relativ tyk sårskorpe nemt og hurtigt aftrækkes, og den blotlagt åbnede læsion kan oprensnes og efterbehandles yderligt efter individuelt behov og skøn.

- 30 Såret kan nemt skylles og oprensnes med konventionelle rensemetoder, og eventuelle sårrester, kontamineringer eller urenheder i øvrigt kan fjernes ved hjælp af en supplerende behandling men cyanoacrylatmedikamentet og efterfølgende aftrækning af disse bestanddele ved hjælp af den dannede
- 35 polymerhinde. Polymeren kan kun binde sig meget løst til sundt væv, og foretrukket kan cyanoacrylatmedikamentet lægges henover

såret på en sådan måde, at den hærdede polymerhinde strækker sig ud over sårskorpens eller sårets afgrænsning ind over det sunde væv, således at en løsbar kantregion kan tjene som griberegion under aftrækningen af sårskorper eller bestanddele, der ønskes fjernet. En rest af polymerhinden kan eventuelt lades blive tilbage som særlig fordelagtig beskyttelse af sårkanten.

Da medikamentet som tidligere nævnt kun delvist binder til sundt væv, kan sår, som er forurenset med diverse fremmedlegemer som f.eks. glassplinter, rester af suturmateriale eller krudtslam, nemt oprensnes.

En péans beskadiger det væv, der klemmes om, og som erstatning for en sådan péans kan en polymerhinde, der er dannet af medikamentet ifølge opfindelsen, anvendes til gribe fat i to sårkanter, og holde fast i dem medens de trækkes mod hinanden således, at de kan sutureres.

Medikamentet kan f.eks. fordelagtigt anvendes i forbindelse med fjernelse af sår, der dækker suturer, der skal fjernes fra et kirurgisk snit. Også uønsket hårvækst i en region omkring et sår, eller hår som ønskes fjernet før et kirurgisk snit lægges, kan nemt fjernes. Polymerhinden vil lægge sig omkring henholdsvis fremmedlegemerne såsom glassplinterne eller de uønskede hår og fange og fastholde disse, til efterfølgende fjernelse, når polymerhinden trækkes af såret.

Ved anvendelse af medikamentet ifølge opfindelsen til revision af sår, kan patienten fordelagtigt undgå et for både patient og læge tidskrævende kirurgisk indgreb. Da fjernelse af sårskorper ved hjælp af cyanoacrylatforbindelser og sammensætninger af disse kan foregå uden brug af kirurgi. I langt de fleste tilfælde kan den ved kirurgisk sårrevision ofte nødvendige forudgående lokalanæstesi fordelagtigt undværes, når det foreliggende medikament anvendes til sårrevisionen.

Et eventuelt antibiotika, fungicid, eller et middel til behandling af eksem, kan efter aftrækning af sårskorpen påføres det reviderede sår, og efterfølgende kan en ny cyanoacrylat-polymerhinde eventuelt pålægges til afdækningen af det behandlede sår, som erstatning for en konventionel bandage eller et konventionelt plaster.

Det er især foretrukket at anvende en cyanoacrylatpolymerhinde til at beskytte et revideret eventuelt yderligere behandlet sår, på steder hvor en bandage eller et plaster vanskeligt kan fastgøres, såsom f.eks. omkring knogleled og under mammae, eller i situationer, hvor det er fordelagtigt, at bandagen uhindret skal følge kroppens bevægelser, uden at fjernes fra såret.

En lang række af de ovenfor nævnte i og for sig kendte forskellige substituentter R , R^1 , R^2 og R^3 kan anvendes, og de alle kan indgå i en cyanoacrylatpolymer.

Medikamentet kan fremstilles ved at anvende en enkelt cyanoacrylatforbindelse eller medikamentet kan omfatte en kombination af cyanoacrylater, hvor valgfrit R , R^1 , R^2 og R^3 kan være ens eller forskellige.

Foretrukket anvendes en simpel og billig ethylcyanoacrylatforbindelse til fremstilling af et medikamentet til revision af sår.

En sådan billig flydende ethylcyanoacrylatforbindelse er f.eks. kommercielt tilgængelig fra Loctite European Group, Arabellastrasse 17, D-81925 Munich, Germany, under betegnelsen LOCTITE 411. Ethylcyanoacrylat af denne type sælges til at sammenklæbe f.eks. plastdele til medicinsk udstyr.

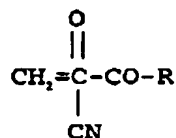
Fordelagtigt kan medikamentet yderligere omfatte et eller flere additiver.

- 5 Et stabiliseringsmiddel, der kan forhindre at medikamentet polymeriserer spontant under opbevaring kan forlænge holdbarheden af medikamentet. Stabiliseringsmidler med et pH lig med eller under 7, og som kan neutraliseres ved kontakt med fugt, er særlig foretrukket.
- 10 I nogle tilfælde kan det tillige være fordelagtigt at tilsætte et middel såsom en alkan, en keton eller en alkohol med C1-C10, der kan accelerere polymeriseringsreaktionen således, at dannelsen af polymerhinden kan forløbe til ende i løbet af blot få sekunder.
- 15 LOCTITE 411 indeholder både et stabiliseringsmiddel og et middel til at accelerere polymeriseringsreaktionen.
- 20 Medikamentet indeholdende cyanoacrylatforbindelsen kan enten være flydende eller være i form af en gel. De gelerende egenskaber kan tilvejebringes ved f.eks. at lade monomererne delvist polymerisere til f.eks. di- eller trimerer, for på denne måde at gøre medikamentet mere viskøst, og derved forbedre medikamentets evne til at lægge sig tæt henover
- 25 sårskorper med en variabel topografi og morfologi.

Krav

1. Anvendelsen af mindst én cyanoacrylat med den generelle monomerformel I:

5



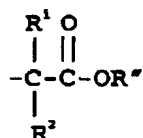
- 10 til fremstilling af et medikament til brug ved revision af sår i humant eller animalsk væv, hvori R foretrukket er valgt fra gruppen af

- alkyler eller alkenyler med 1 til 10 carbonatomer,
cykloalkyler med 5 til 10 carbonatomer,
15 phenyl,

- 2-etoxyethyl,
3-metoxybutyl,

- arener eller alkylsubstituerede arener
eller en substituent

- 20 med formlen II:



25

hvor

- R¹ og R³ er valgt uafhængig af hinanden fra gruppen bestående af hydrogen, methyl, ethyl, propyl eller butyl, og

- 30 R² er valgt fra gruppen bestående af alkyler eller alkenyler med 1 til 10 carbonatomer, cykloalkyler med 3 til 10 carbonatomer,

- eller R² er valgt fra gruppen bestående af phenyl, benzyl, methylbenzyl, phenylethyl eller halogensubstituerede eller
35 alkylsubstituerede forbindelser af disse.

2. Anvendelse ifølge krav 1, hvori medikamentet omfatter en kombination af cyanoacrylater, hvor R er forskellig.
3. Anvendelse ifølge krav 1 eller, hvori R er ethyl.
- 5 4. Anvendelse ifølge krav 1, 2 eller 3, hvori medikamentet anvendes til revision af akutte eller kroniske sår, som er dækket med især sorte eller gule sårskorper.
- 10 5. Anvendelse ifølge krav 1, 2 eller 3, hvori medikamentet anvendes til fjernelse af uønskede elementer fra et sår eller fra et hudområde.
- 15 6. Anvendelse ifølge krav 1 - 5, hvori den mindst ene cyanoacrylatmonomer polymeriserer ved kontakt med fugt.
- 20 7. Anvendelse ifølge krav 1 - 6, hvori medikamentet yderligere omfatter et eller flere additiver valgt fra gruppen bestående af stabiliseringsmidler til at forhindre at medikamentet polymeriserer spontant under opbevaring, midler til at accelerere polymeriseringsreaktion eller et neutralt farvestof.
- 25 8. Anvendelse ifølge krav 7, hvori stabiliseringsmidlet har et pH lig med eller mindre end 7 og neutraliseres ved kontakt med fugt.
- 30 9. Anvendelse ifølge krav 7, hvori midlet til at accelerere polymeriseringsreaktionen er en alkan, en keton eller en alkohol med C1-C10.
10. Anvendelse ifølge krav 1-9, hvori medikamentet er flydende eller en gel.

Modtaget

16 JAN. 2001

PVS

10

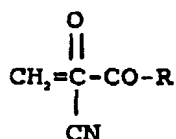
Medikament til brug ved revision af sår i humant eller animalsk væv

Sammendrag

5

En ny anvendelse af mindst én cyanoacrylat med den generelle monomerformel I:

10



15 til fremstilling af et medikament til brug ved revision af sår i humant eller animalsk væv. Ved at dække et sår med cyanoacrylatforbindelserne ifølge opfindelsen eller kombinationer af disse, vil kontakten med fugten i såret bevirke, at cyanoacrylatmonomererne polymeriserer og skaber et polymernetværk, der hænger solidt fast i sårskorpen, som
20 efterfølgende kan trækkes væk, således at den åbne læsion blotlægges og efterfølgende kan oprensnes og efterbehandles.